

Eine neue Umlagerung.
Reaktionen von
O-(N-Carboxy- α -Amino-acyl)-Salicylsäuren
und ihren Derivaten

Gekürzte Fassung der
INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

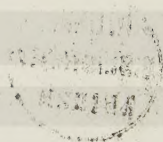
von

JEAN-PIERRE ZIMMERMANN
aus Huningue (Frankreich)

BASEL
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41546715_0111

Eine neue Umlagerung.
Reaktionen von
O-(N-Carboxy- α -Amino-acyl)-Salicylsäuren
und ihren Derivaten

Gekürzte Fassung der
INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

JEAN-PIERRE ZIMMERMANN
aus Huningue (Frankreich)



BASEL
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1958

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *M. Brenner*.

Basel, den 16. Dezember 1952.

Prof. Dr. *W. Kuhn*
Dekan

Herrn *Jean-Pierre Zimmermann* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 16. Dez. 1952 erlaubt, diese gekürzte Fassung seiner am 16. Dez. 1952 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

„Eine neue Umlagerung. Reaktionen von O-(N-Carboxy- α -Aminoacyl)-Salicylsäuren und ihren Derivaten“.

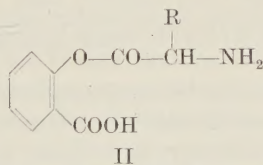
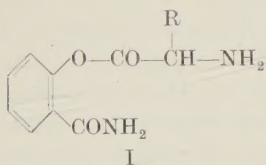
kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im organisch-chemischen Institut der Universität Basel,
2. in der Universitätsbibliothek Basel,
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

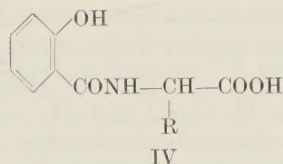
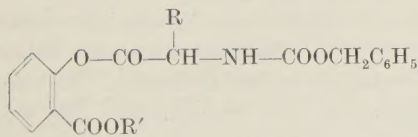
Aminoacyleinlagerung.

Bildung von Salicyl-aminosäuren aus O-(Cbzo- α -aminoacyl)-salicylsäuren)

In der vorliegenden und in der nachfolgenden Mitteilung dieser Reihe berichten wir über eine Variante der Aminoacyleinlagerungs-Reaktion. Wie die O-(α -Aminoacyl)-salicylsäure-amide (I) sind auch die O-(α -Aminoacyl)-salicylsäuren (II) unbeständig. Sie lagern sich im Augenblick ihrer Bildung in Salicyl-aminosäuren um. So erhält man aus O-(Cbzo- α -aminoacyl)-salicylsäure-benzylestern (III) bei Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium in Methylcellosolve oder Eisessig Salicyl-aminosäuren (IV). Die Debenzylierung kann auch mittels Phosphoniumjodid in Eisessig erfolgen, wobei wahrscheinlich zuerst ein Hydrojodid von II entsteht, das bei der Aufarbeitung – unter Abgabe von HJ – in IV übergeht (vgl. IIc und IVc). Bemerkenswert ist, dass bei dieser Umlagerung die



IIa R = H IIb R = CH₂C₆H₅
 IIc R = CH₂CH₂SCH₃



IIIa R = H R' = CH₂C₆H₅
 IIIb R = CH₂C₆H₅ R' = CH₂C₆H₅
 IIIc R = CH₂CH₂SCH₃ R' = CH₂C₆H₅
 IIId R = CH₂C₆H₅ R' = CH₃
 IIIe R = H R' = H

IVa R = H
 IVb R = CH₂C₆H₅
 IVc R = CH₂CH₂SCH₃

Konfiguration am asymmetrischen C-Atom des Aminoacylrestes erhalten bleibt³⁾ (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1.

Ausgangs- material	Debenzylierungs- bedingungen	Reaktions- produkt	Ausbeute % rein	Smp. und Misch.-Smp. mit auth. ⁴⁾ Material
IIIa	H ₂ /Pd-Kohle in Eisessig oder Methylcellosolve, 20°	IVa	87	171—172°
IIIb (DL)		IVb (DL)	95	152—153°
IIIe		IVa	90	171—172°
IIIb (L) ⁵⁾	H ₂ /Pd-Kohle, Eisessig, 50°	IVb (L) ³⁾	86	118—119°
IIIc	PH ₄ J in Eisessig, 7 Std. bei 50—55°	IVc	84	114—115°

In gleicher Weise wie der Benzylester IIIa verhält sich die freie Säure IIIe; beide Verbindungen geben bei der Hydrogenolyse IVa. Dagegen entsteht aus dem Methylester IIId nicht etwa der Methylester von IVb, sondern neben Ninhydrin-positiven Produkten Salicylsäure-methylester und das Diketopiperazin des Phenylalanins, 3,6-Dibenzyl-2,5-diketopiperazin (in Methylcellosolve).

Die für Verbindungen vom Typus II charakteristische Umlagerungsfähigkeit geht ebenfalls verloren, wenn man Salicylsäure durch m-Hydroxy-benzoesäure ersetzt: bei der Hydrogenolyse von O-(Cbzo-glycyl)-m-hydroxy-benzoesäure in Eisessig bildet sich eine amphotere, Ninhydrin-positive, nicht kristallisierte Substanz, die unter der Einwirkung von wässrigem Kaliumhydrogencarbonat in m-Hydroxy-benzoesäure und Glycin zerfällt. Für den Eintritt der Aminoacyleinlagerung in vorliegender Variante ist schliesslich notwendig, dass im Acylrest von II der Stickstoff in α -Stellung steht: O-(Cbzo- β -alanyl)-salicylsäurebenzylester gibt bei der Debenzylierung in Eisessig und anschliessendem Kochen mit Wasser Salicylsäure und β -Alanin.

Es zeichnen sich hier konstitutive Voraussetzungen für die Aminoacyleinlagerung ab, die bei mechanistischen Betrachtungen über den Reaktionsverlauf zu berücksichtigen sein werden.

Die erwähnte Bildung von Ninhydrin-positiven Produkten, Salicylsäure-methylester und Dibenzyl-diketopiperazin aus IIId ist noch unter einem weiteren Gesichtspunkt aufschlussreich. Sie deutet an, dass sich während der Hydrogenolyse von Substanzen des Typus III ($R' = H$ oder $CH_2C_6H_5$) in Methylcellosolve nicht nennenswerte Mengen der entsprechenden ungeladenen O-(α -Aminoacyl)-salicylsäuren (II) oder von Benzylestern dieser Säuren ansammeln können.

³⁾ Bearbeitet von P. Quitt.

⁴⁾ Vgl. experimenteller Teil.

⁵⁾ M. Brenner, J. P. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider & A. Hartmann, Helv. **40**, 604 (1957).

Wäre dies nämlich der Fall, so müssten hier anstelle von Salicylaminosäuren (IV) wenigstens teilweise Diketopiperazine und Salicylsäure entstehen. Aus dem Fehlen solcher Zerfallsprodukte ist auf eine vorwiegend zwitterionische Struktur von II (Stabilisierung der Phenylesterbindung durch die Ammoniumgruppe) oder auf eine sehr rasche Umwandlung von II in IV zu schliessen; auch die Benzylester von II werden, soweit sie als Zwischenprodukte auftreten, offensichtlich vor ihrem Zerfall in Diketopiperazine und Salicylsäure-benzylester zu II debenzyliert und damit der Aminoacyleinlagerungs-Reaktion zugänglich gemacht.

Beim Vergleich mit der Reaktionsweise von I¹⁾ fällt es auf, dass die hier beschriebene Variante der Aminoacyleinlagerungs-Reaktion in keinem Fall zu Oxazolonen führt. Auch eine nur intermediäre Oxazonbildung ist wenig wahrscheinlich, weil beim Übergang der L-Phenylalanin-Verbindung IIIb in IVb keine Razemisierung erfolgt. Auf diesen Unterschied zwischen I und II wollen wir in einer zusammenfassenden Betrachtung über den Mechanismus bei der Aminoacyleinlagerung noch einmal zurückkommen; auch die Imidazonbildung aus I wird noch eingehender beschrieben werden.

Die zur Identifizierung unserer Umlagerungsprodukte benötigten Salicylaminosäuren sind nach Bondi⁶⁾ aus den entsprechenden Aminosäuren und Salicylsäure-azid in alkalischer Lösung hergestellt worden.

Zur Durchführung dieser Arbeiten standen uns Mittel aus den *Arbeitsbeschäftigungskrediten des Bundes* zur Verfügung, für die wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf einem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Wo nichts anderes bemerkt wird, sind die Analysensubstanzen 14 Std. im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet worden.

1. Synthese und Debenzylierung von O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure und O-(Cbzo- α -aminoacyl)-salicylsäure-benzylestern, Isolierung der Einlagerungsprodukte. a) O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure (IIIe). Man suspendiert 2 g (10 mMol) Cbzo-glycin⁷⁾ in 20 ml abs. Äther, kühlt auf -20° und gibt unter Rühren auf einmal 1,8 g (10 mMol) feingemahlenes Phosphorpentachlorid zu. Bei -10° erfolgt dann eine ziemlich rasche Umsetzung. Die nun fast klare Lösung wird tropfenweise bei -15° mit 5,5 g (40 mMol) Salicylsäure in 25 ml abs. Pyridin versetzt. Man lässt über Nacht bei -15° stehen, dampft die Lösungsmittel bei 40° ab, nimmt in Essigester und 2-n. Salzsäure auf, extrahiert die Essigesterlösung erschöpfend mit Kaliumhydrogencarbonat, säuert den Hydrogencarbonatauszug an, nimmt das ausgefallene Öl in Essigester auf, trocknet über Natriumsulfat und destilliert ab. Man löst den Rückstand in wenig heissem Benzol, lässt langsam abkühlen und erhält 1,4 g Salicylsäure zurück. Die Mutterlauge wird zur Trockene verdampft. Aus dem Rückstand wird durch Sublimation im Hochvakuum der Rest der Salicylsäure entfernt. Was zurück bleibt wird bis zur Kristallisation mit Petroläther und

⁶⁾ S. Bondi, Z. physiol. Chem. **52**, 172 (1907).

⁷⁾ M. Bergmann & L. Zervas, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1195 (1932).

⁸⁾ Org. Synth. **26**, 78 (1946).

Ligroin verrieben und schliesslich aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 2,1 g (81%), verfilzte Nadeln, Smp. 113—114°.

$C_{17}H_{15}O_6N$	Ber. C 62,00	H 4,59	N 4,25%
(329,21)	Gef. „ 61,95	„ 4,70	„ 4,30%

Hydrogenolyse. Isolierung von Salicyl-glycin (IVa). Man löst 0,5 g (1,52 mMol) O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure in 20 ml Methylcellosolve, gibt 0,5 g 10-proz. Palladiumkohle⁸⁾ zu und leitet Wasserstoff durch, bis im entweichenden Gas mit Bariumhydroxyd kein CO₂ mehr nachweisbar ist. Der Katalysator wird abfiltriert, die farblose Lösung bei 40—50° zur Trockne verdampft, der ölige Rückstand in Essigester aufgenommen und die Lösung erschöpfend mit Kaliumhydrogencarbonat extrahiert. Man säuert den Hydrogencarbonat-Auszug an, nimmt das ausgefallene Öl in Essigester auf, trocknet über Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand (0,27 g, 90%) wird aus möglichst wenig Wasser umkristallisiert. Smp. 171—172°. Misch-Smp. mit dem Präparat aus O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-benzylester und mit authentischem Salicyl-glycin nach Bondi⁶⁾ ohne Depression.

$C_9H_9O_4N$	Ber. C 55,38	H 4,65	N 7,18%
(195,17)	Gef. „ 55,38	„ 4,64	„ 6,97%

b) O-(Cbzo-glycyl)-salicylsäure-benzylester (IIIa). Man löst 5,7 g (25 mMol) Salicylsäure-benzylester⁹⁾ in 10 ml abs. Pyridin, kühlt auf -20° und versetzt unter starkem Rühren auf einmal mit 2 g (8,8 mMol) Cbzo-glycylchlorid⁷⁾. Es tritt langsam Lösung ein und nach ca. 10 Min. fällt Pyridinhydrochlorid aus. Man lässt 14 Std. bei 0° stehen. Hierauf wird das Pyridin bei 40—50° entfernt, der Rückstand in Essigester und 2-n. Salzsäure aufgenommen, die Essigesterlösung erschöpfend mit Kaliumhydrogencarbonat extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Petroläther/Ligroin. Das Rohprodukt (2,6 g, 65% d. Th.) wird aus Alkohol/wenig Wasser umkristallisiert. Smp. 80—80,5°.

$C_{24}H_{21}O_6N$	Ber. C 68,72	H 5,05	N 3,34%
(419,42)	Gef. „ 68,78	„ 5,06	„ 3,41%

Hydrogenolyse. Isolierung von Salicyl-glycin (IVa). Die Hydrogenolyse wird wie oben angegeben durchgeführt. Man erhält in 87-proz. Ausbeute Salicyl-glycin vom Smp. 171—172°; Misch-Smp. mit Salicylglycin nach Bondi⁶⁾ ohne Depression

$C_9H_9O_4N$	Ber. C 55,38	H 4,65	N 7,18%
(195,17)	Gef. „ 55,43	„ 4,58	„ 7,23%

c) O-(Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicylsäure-benzylester (IIIb). 2 g (6,7 mMol) Cbzo-DL-phenylalanin⁷⁾ werden in 20 ml abs. Äther aufgeschlämmt und bei -20° unter starkem Rühren auf einmal mit 1,48 g (6,7 mMol) feingemahlenem Phosphorpentachlorid versetzt. Zwischen -5 und 0° läuft die Reaktion langsam ab. Nach ca. 15 Min. liegt eine fast klare Lösung vor. Man kühlt wieder auf -20°, tropft 4,56 g (20 mMol) Salicylsäure-benzylester⁹⁾ in 20 ml abs. Pyridin zu, wobei die Temperatur nicht über -10° steigen soll, und lässt über Nacht bei -15° stehen. Das Lösungsmittel wird bei 40—50° entfernt, der Rückstand in Essigester und 2-n. Salzsäure aufgenommen, die Essigesterlösung mit 2-n. Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Zurück bleibt 6,1 g dunkelgelbes Öl, das zur Entfernung von Salicylsäure-benzylester mit Äther verrieben wird, bis es kristallisiert und keine Eisenchlorid-Reaktion mehr zeigt. Das Rohprodukt (2,84 g, 80%) wird aus Methanol umkristallisiert. Nadeln vom Smp. 122—123°.

$C_{31}H_{27}O_6N$	Ber. C 73,07	H 5,34	N 2,73%
(509,53)	Gef. „ 72,83	„ 5,36	„ 2,76%

Hydrogenolyse. Isolierung von Salicyl-DL-phenylalanin (IVb). 1,5 g (2,9 mMol) O-(Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicylsäure-benzylester werden wie oben angegeben der Hydrogenolyse unterworfen¹⁰⁾. Man isoliert in 95-proz. Ausbeute Salicyl-DL-phenyl-

⁹⁾ E. H. Volwiler & E. B. Vliet, J. Amer. chem. Soc. **43**, 1673 (1921).

¹⁰⁾ Eine Erhöhung der Temperatur auf 100° ist ohne Einfluss auf die Reaktion.

alanin. Aus Alkohol/Wasser Nadeln vom Smp. 152–153°; Misch-Smp. mit Salicyl-DL-phenylalanin nach Bondi⁶⁾ (vgl. unten) ohne Depression.

$C_{16}H_{15}O_4N$	Ber. C 67,35	H 5,29	N 4,91%
(285,29)	Gef. „ 67,11	„ 5,06	„ 4,88%

Aus 1,0 g (1,96 mMol) Benzylester IIIb in 20 ml abs. Eisessig wird nach 2-std. Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart von 500 mg 10-proz. Pd-Kohle ebenfalls IVb in einer Ausbeute von 90% erhalten (Aufarbeitung wie bei IVa).

d) *O*-(Cbzo-L-phenylalaninyl)-salicylsäure-benzylester (IIIb). Die Herstellung ist in ⁵⁾ beschrieben worden.

Hydrogenolyse. Isolierung von Salicyl-L-phenylalanin (IVb). 510 mg (1 mMol) IIIb werden in 53 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 300 mg 10-proz. Pd-Kohle⁸⁾ bei 50° (Löslichkeit!) mit Wasserstoff behandelt. Nach 1½ Std. hört die CO₂-Entwicklung auf. Man filtriert und verdampft den Eisessig im Vakuum. Den Rückstand versetzt man mit 10 ml Benzol und ca. 3 ml Petroläther. Nach Animpfen mit Vergleichssubstanz (siehe unten) kristallisieren 240 mg (86%) Salicyl-L-phenylalanin, Smp. und Misch-Smp. mit Vergleichssubstanz 118–119°. $[\alpha]_D^{22} = +15,5^\circ \pm 0,2^\circ$ (c = 5,1 in 95-proz. Alkohol).

e) *O*-(Cbzo-DL-methioninyl)-salicylsäure-benzylester (IIIc). Man suspendiert 1,0 g (3,5 mMol) Cbzo-DL-methionin¹¹⁾ unter gutem Rühren in 10 ml abs. Äther, kühlt auf –20° ab und gibt auf einmal 0,8 g (3,9 mMol) feingemahlene Phosphorpentachlorid zu. Zwischen 10 und 13° tritt langsam Reaktion ein und nach ca. 20 Min. ist die Lösung fast klar. Man tropft nun bei –15° eine Lösung von 3,2 g (14 mMol) Salicylsäure-benzylester⁶⁾ in 10 ml abs. Pyridin zu. Dabei darf die Temperatur nicht über 15° steigen. Man lässt über Nacht bei –15° stehen. Das Lösungsmittel wird bei 40–50° entfernt, der Rückstand zwischen Essigester und 2-n. Salzsäure verteilt, die Essigesterlösung mit Salzsäure gewaschen und anschliessend mit Kaliumhydrogencarbonat extrahiert. Die Essigesterlösung wird nach dem Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne verdampft und der Rückstand zur Entfernung von Salicylsäure-benzylester mit eiskaltem Alkohol mehrmals gewaschen. Der Rückstand ist dann kristallin und wird aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 1,1 g (64%), Smp. 105–106°.

$C_{27}H_{27}O_6NS$	Ber. C 65,70	H 5,51	N 2,84%
(493,49)	Gef. „ 65,84	„ 5,66	„ 2,63%

Debenzylierung mit Phosphoniumjodid. Isolierung von Salicyl-DL-methionin (IVc). Man gibt zu einer Lösung von 0,5 g (1 mMol) *O*-(Cbzo-DL-methioninyl)-salicylsäure-benzylester in 20 ml abs. Eisessig auf einmal 1 g Phosphoniumjodid und erwärmt 5 Std. auf 50–55° (Ende der Gasentwicklung). Zur Aufarbeitung wird das unverbrauchte Phosphoniumjodid abfiltriert, das Filtrat bei 30–40° eingedampft, der nach Benzyljodid riechende Rückstand in Essigester aufgenommen, die Essigesterlösung erschöpfend mit Kaliumhydrogencarbonat extrahiert, der Hydrogencarbonatauszug angesäuert und das ausgefallene Öl in Essigester aufgenommen. Man trocknet, destilliert den Essigester weg und erhält 0,2 g (84%) Salicyl-DL-methionin als farbloses Öl, das bald durchkristallisiert. Aus Benzol Balken vom Smp. 114–115°; Misch-Smp. mit authentischem Material (vgl. unten) ohne Depression.

$C_{12}H_{15}O_4NS$	Ber. C 53,51	H 5,61	N 5,20%
(269,25)	Gef. „ 53,72	„ 5,80	„ 5,09%

Bemerkung: Die Einlagerungsreaktion zu Verbindungen vom Typus IV verläuft insofern quantitativ, als in keinem Beispiel die Bildung von Salicylsäure oder Ninhydrin-positiven Substanzen beobachtet werden konnte. Die Einlagerungsprodukte waren schon in rohem Zustande immer praktisch rein. Das unter d) beschriebene Experiment zeigt, dass die Aminoacyleinlagerung schon während der Hydrogenolyse und nicht erst im Laufe der Aufarbeitung (wässrige Lösungsmittel; vgl. dazu die 3. Mitteilung dieser Reihe) entsteht.

¹¹⁾ C. A. Dekker & J. S. Fruton, J. biol. Chemistry **173**, 471 (1948).

2. Synthese und Debenzylierung von O-(Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicylsäure-methylester. *O*-(Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicylsäure-methylester (III d). Man verfährt wie bei der Herstellung des Benzylesters (S. 1936). Aus 2 g (6,7 mMol) Cbzo-DL-phenylalanin⁷⁾ und 4,1 g (27 mMol) Salicylsäure-methylester wurden nach Abtrennung der sauren und basischen Anteile und Entfernung des überschüssigen Salicylsäure-methylesters mit eiskaltem Methanol 2,6 g (89%) kristallisierendes Rohprodukt erhalten. Aus Methanol Prismen vom Smp. 101–102°.

$C_{25}H_{23}O_6N$	Ber. C 69,27	H 5,35	N 3,23%
(433,44)	Gef. ,, 69,42	„ 5,30	„ 3,14%

Hydrogenolyse in Methylcellosolve. Zerfall in Salicylsäure-methylester und Dibenzyl-diketopiperazin. 1,5 g (3,4 mMol) O-(Cbzo-DL-phenylalanyl)-salicylsäure-methylester werden wie unter c) angegeben in Methylcellosolve mit H_2 /Pd behandelt. Man filtriert und dampft bei 30–40° ein. Es bleibt eine schmierige Masse zurück, die stark mit Eisenchlorid und Ninhydrin reagiert. Durch Verreiben mit Äther kann man daraus Salicylsäure-methylester abtrennen (Geruch!) und Dibenzyl-diketopiperazin¹²⁾ fassen. Nach dreimaligem Sublimieren bei 0,005 Torr und 230° schmilzt das Diketopiperazin bei 296–298°.

$C_{18}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 73,45	H 6,16	N 9,52%
(294,34)	Gef. ,, 73,23	„ 5,98	„ 9,77%

3. Synthese und Debenzylierung von O-(Cbzo-glycyl)-m-hydroxybenzoesäure. *O*-(Cbzo-glycyl)-m-hydroxybenzoesäure. Man gibt unter starkem Rühren 2 g (8,8 mMol) Cbzo-glycyl-chlorid⁷⁾ auf einmal zu einer auf –15° gekühlten Lösung von 2,4 g (17,6 mMol) m-Hydroxybenzoesäure in 20 ml abs. Pyridin und lässt über Nacht bei –15° stehen. Das Pyridin wird bei 40–50° entfernt, der Rückstand in Essigester und 2-n. Salzsäure aufgenommen, die Essigesterlösung getrocknet, eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von überschüssiger m-Hydroxybenzoesäure mehrmals mit Wasser ausgekocht. Der in heissem Wasser unlösliche, kristallisierende Rückstand (2,1 g, 73%) wird aus Alkohol-Wasser umgelöst. Blättchen vom Smp. 132–133°.

$C_{17}H_{15}O_6N$	Ber. C 62,00	H 4,59	N 4,25%
(329,30)	Gef. ,, 62,05	„ 4,42	„ 4,51%

Hydrogenolyse in Eisessig. Verseifung zu m-Hydroxybenzoesäure und Glycin. 0,4 g (1,3 mMol) O-(Cbzo-glycyl)-m-hydroxybenzoesäure werden wie oben angegeben in Eisessig bei 20° mit Wasserstoff behandelt. Man filtriert und dampft bei 30–40° zur Trockne. Der ölige, Ninhydrin-positive Rückstand ist schwer löslich in Wasser, löslich in 2-n. Salzsäure und in 10-proz. Kaliumhydrogencarbonat. Man versetzt ihn mit wenig Kaliumhydrogencarbonat, lässt die eben schwach alkalische Lösung zur Verseifung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, stellt mit 2-n. Salzsäure kongosauer und nimmt den Niederschlag in Äther auf. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterlässt beim Eindampfen 0,15 g (85%) m-Hydroxybenzoesäure vom Smp. 198–200°. Die wässrige Phase enthält Glycin (Papierchromatogramm).

4. Synthese von O-(Cbzo-β-alanyl)-salicylsäure-benzylester und Debenzylierung. *O*-(Cbzo-β-alanyl)-salicylsäure-benzylester. 10 g (45 mMol) Cbzo-β-alanin¹³⁾ in 100 ml abs. Äther werden unter Rühren bei 0° mit 9,4 g (45 mMol) Phosphorpentachlorid versetzt. Nach erfolgter Lösung lässt man unter guter Kühlung 40 g Salicylsäurebenzylester⁹⁾ in 50 ml abs. Pyridin zutropfen, wobei die Temperatur nicht über 0° steigen soll. Man lässt über Nacht stehen, verdampft die Lösungsmittel bei 40–50°, nimmt in Essigester und 2-n. Salzsäure auf, extrahiert die Essigesterlösung erschöpfend mit Kaliumhydrogencarbonat, trocknet und dampft ein. Zur Entfernung von Salicylsäurebenzylester wird der ölige Rückstand mit Petroläther behandelt, bis er kristallisiert und keine

¹²⁾ G. Ovakimian, M. Kuna & P. A. Levene, J. biol. Chemistry **135**, 91 (1940); N. F. Albertson & F. McKay, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5323 (1953).

¹³⁾ H. Siffert & V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry **108**, 751 (1935).

Eisenchloridreaktion mehr zeigt. Ausbeute 14.7 g (77%). Zur Reinigung und Analyse kristallisiert man aus Alkohol um. Smp. 84–85°.

$C_{25}H_{23}O_6N$	Ber. C 69,27	H 5,35	N 3,23%
(433,44)	Gef. „ 69,34	„ 5,42	„ 3,45%

Hydrogenolyse in Eisessig. Hydrolyse des Reaktionsproduktes zu Salicylsäure und β -Alanin. 0.4 g (0.92 mMol) O-(Benzo- β -alaninyl)-salicylsäure-benzylester werden wie oben angegeben in Eisessig bei 20° mit Wasserstoff behandelt. Man filtriert, verdampft bei 30–40° zur Trockne, versetzt den wasserlöslichen Rückstand mit 5 ml Wasser, kocht 15 Min. unter Rückfluss und extrahiert fünfmal mit je 15 ml Äther. Der Extrakt hinterlässt beim Eindampfen 153 mg Rückstand. Man kristallisiert aus wenig Wasser um und erhält 60 mg Salicylsäure vom Smp. und Misch-Smp. 155–156°. Die wässrige Phase enthält 76 mg Trockenrückstand; aus der Lösung in viel Alkohol kristallisiert beim Eindampfen β -Alanin (Papierchromatogramm).

5. Synthese von Vergleichspräparaten. *Salicoyl-glycin*⁸) (IVa): Kristalle aus Wasser, Smp. 171–172°.

Salicoyl-DL-phenylalanin (IVb): Man löst 1.6 g (6.57 mMol) Salicylsäure-hydrazid¹⁴) in 6,6 ml 1-n. Salpetersäure und 10 ml Wasser, kühlt auf 0° und tropft nicht zu schnell 6,6 ml 1-n. Natriumnitrit unter starkem Rühren zu. Das Azid¹⁴) fällt kristallin aus. Es wird nach $\frac{1}{2}$ Std. abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und feucht in eine auf 0° gekühlte Lösung von 3,2 g DL-Phenylalanin in 13,2 ml 1-n. Natronlauge eingetragen. Man gibt noch 14 ml 1-n. Natronlauge zu und entfernt die Kühlung. Das Azid geht langsam in Lösung. Das alkalische Reaktionsgemisch wird mit Äther extrahiert und hierauf angesäuert, wobei Salicoyl-DL-phenylalanin ausfällt. Man nimmt in Essigester auf, trocknet über Natriumsulfat, dampft ein und erhält 1,7 g (90%) Rohprodukt, das aus Alkohol/Wasser umkristallisiert wird. Nadeln, Smp. 152–153°.

$C_{16}H_{15}O_4N$	Ber. C 67,35	H 5,29	N 4,91%
(285,29)	Gef. „ 67,20	„ 5,25	„ 4,93%

Salicoyl-L-phenylalanin (IVb) wird wie das Salicoyl-DL-phenylalanin hergestellt. Man kristallisiert aus Benzol/Petroläther um. Smp. 117–118°. $[\alpha]_D^{25} = +15,6^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 in abs. Alkohol).

$C_{16}H_{15}O_4N$	Ber. C 67,35	H 5,30	N 4,91%
(285,29)	Gef. „ 67,59	„ 5,21	„ 4,77%

Salicoyl-DL-methionin (IVc) wird gleich wie Salicoyl-DL-phenylalanin dargestellt. Kristalle aus Benzol, Smp. 116°, Ausbeute 81%.

$C_{12}H_{15}O_4NS$	Ber. C 53,51	H 5,61	N 5,20%
(269,25)	Gef. „ 53,73	„ 5,85	„ 5,23%

Zusammenfassung.

O-(Benzyloxycarbonyl- α -aminoacyl)-salicylsäuren geben bei der Debenzylierung keine O-(α -Aminoacyl)-salicylsäuren, sondern unter Spaltung der Phenylesterbindung und Einlagerung des α -Aminoacyl-Restes in das Salicylsäure-Carboxyl quantitativ Salicoyl-amino-säuren. Die Einlagerung erfolgt in neutraler oder schwach saurer Lösung (Methylcellosolve, Eisessig) bei Zimmertemperatur.

¹⁴) A. Struve & R. Radenhausen, J. prakt. Chem. **52**, 239, 240 (1895).

Curriculum vitae

Geboren am 27. April 1926 in Basel als Sohn des Nicolas Zimmermann, Angestellter aus Huningue (Frankreich) und der Louise, geb. Räber aus Basel, habe ich, *Jean-Pierre Zimmermann*, französischer Staatsangehöriger, von meinem 6.–13. Altersjahr die Primarschule in Huningue besucht, anschliessend während 2 Jahren die Ecole Primaire Supérieure in St. Louis und Lyon und schliesslich, von 1940–1944 die Oberschule in St. Louis. Die Reifeprüfung bestand ich am 1. Februar 1944 mit der Gesamtnote gut. Anschliessend leistete ich 2 Jahre Militärdienst. Im Sommer 1946 liess ich mich an der Universität Basel immatrikulieren und belegte Chemie als Hauptfach und Mineralogie, Physikalische Chemie und Physik als Nebenfächer. Am 19. Oktober 1948 bestand ich das Nebenexamen in Mineralogie, am 20. Mai 1949 dasjenige in Physikalischer Chemie und am 1. November 1952 dasjenige in Physik.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika folgender Dozenten:

M. Brenner, F. Bürki, H. Dahn, H. Erlenmeyer, C. A. Grob, P. Huber, H. Kuhn, W. Kuhn, E. Miescher, H. Mohler, T. Reichstein, M. Reinhard, E. Schlittler, A. Speiser, R. Wizinger, H. Zickendraht.

Im Juni 1950 begann ich mit der vorliegenden Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. M. Brenner.

